








Associação entre polimorfismos de genes do eixo somatotrópico e eficiência reprodutiva de fêmeas bovinas: revisão de literatura

Association between somatotropic axis gene polymorphisms and reproductive efficiency of bovine females: a review

Geciele Santos Cruz¹ , Regianne Maciel dos Santos Correa^{1,2} , Daralyns Borges Macedo¹ , Lucas Luz Emerick¹ , Erick Fonseca de Castilho¹ , Marília Danyelle Nunes Rodrigues^{1*} 

¹ Universidade Federal Rural da Amazônia (UFRA), Parauapebas, Pará, Brasil.

² Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ), Belém, Pará, Brasil.

* Correspondente: nunes.mdnunes@gmail.com

Resumo

Características reprodutivas refletem diretamente no desempenho produtivo visto que são capazes de determinar o número de bezerros nascidos anualmente, além de afetar o intervalo entre gerações e, conseqüentemente, a intensidade de seleção, fazendo com que tais atributos sejam apontados como variáveis econômicas das mais importantes que afetam diretamente o sistema de produção. O presente estudo propõe realizar uma revisão de literatura de polimorfismos de genes do eixo somatotrópico associados a funções reprodutivas em novilhas e vacas (*Bos taurus taurus* e *Bos taurus indicus*), indicadas pelos índices: número de serviços por gestação (Nº serviços/gestação), idade ao primeiro parto (IPP), intervalo de partos (IP) e período de serviço, como também denominado de intervalo parto-concepção (IPC). As pesquisas encontradas durante o período de 2011 a 2021 demonstraram associações entre todos os indicadores de eficiência reprodutiva analisados de novilhas e vacas com 27 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), sendo 18 em *GHR*, 5 em *IGF-I* e 4 em *STAT5A*. Dessa forma, este estudo mostrou relação entre os SNPs e os indicadores de eficiência reprodutiva, demonstrando que técnicas de genética molecular potencializam o processo de seleção dos animais, resultando em sistemas mais lucrativos e que se sustentam a longo prazo.

Palavras-chave: Genética molecular; *IGF-I*; Reprodução animal; SNPs; *STAT5A*.

Abstract

Reproductive characteristics directly reflect on productive performance, as they determine the number of calves born annually and the interval between generations, thereby affecting the selection intensity. This allows for the determination of the most important economic variables that directly affect the production system. The present study is a literature review of somatotropic axis gene polymorphisms that are associated with reproductive functions in heifers and cows (*Bos taurus taurus* and *Bos taurus indicus*). The following characteristics were analyzed from the various studies reviewed: number of services per pregnancy (Nº services/pregnancy), age at first calving (AFC), calving interval (CI), and period of service calving conception interval (CCI). The research was conducted during the period from 2011 to 2021, and associations were found among all indicators of reproductive efficiency evaluated in heifers and cows, with 27 single nucleotide polymorphisms (SNPs): 18 in *GHR*, 5 in *IGF-I*, and 4 in *STAT5A*. This study revealed the relationships between SNPs and the reproductive efficiency indicators and demonstrated that molecular genetic techniques enhance the animal selection process, resulting in more profitable systems that are sustainable in the long term.

Keywords: Molecular genetics; *IGF-I*; Animal reproduction; SNPs; *STAT5A*.

Recebido: 29 de março de 2022 Aceito: 26 de maio de 2022 Publicado: 13 de julho de 2022



Introdução

As características reprodutivas de novilhas refletem diretamente no desempenho produtivo das mesmas, visto que tais características são capazes de determinar o número de bezerras nascidas anualmente⁽¹⁾, além de afetar o intervalo de gerações e, conseqüentemente, a intensidade de seleção⁽²⁾, fazendo com que tais atributos sejam apontados como variáveis econômicas que afetam substancialmente o sistema de produção. Conforme Grossi et al.⁽³⁾ animais que demoram para iniciar a reprodução, e que conseqüentemente, não conseguem procriar regularmente, mostram-se inviáveis para qualquer sistema de produção, independentemente de serem animais de corte ou leite, tornando imprescindíveis a inclusão de características reprodutivas, no momento da seleção dos animais que irão compor os rebanhos.

Normalmente, características reprodutivas são de baixa herdabilidade⁽⁴⁾ e altamente influenciadas pelo ambiente, o que dificulta a associação correta entre o fenótipo e os atributos reprodutivos, surgindo a necessidade de se investigar mais diretamente a relação destes com os aspectos genéticos. Recentemente, a seleção baseada no genótipo⁽⁵⁾, ou seja, o uso de informações genômicas, têm contribuído com a resolução de algumas das limitações dos métodos tradicionais de seleção⁽⁶⁾, colaborando ativamente para o progresso do melhoramento animal⁽⁷⁾. Os marcadores moleculares são uma ferramenta que possibilita a identificação de variações genéticas no DNA, visto que a maior parte das características de interesse econômico são quantitativas, controladas por vários genes, cujos efeitos independentes contribuem para o fenótipo final⁽⁵⁾, além de serem afetadas pelo ambiente e pela interação genótipo ambiente.

Adicionalmente, o estudo de polimorfismos e a associação destes com índices de produtividade, como parâmetros reprodutivos, auxiliam programas de melhoramento genético, contribuindo com a seleção precoce de animais, com base em características ligadas diretamente ao sucesso econômico da atividade. Desse modo, o presente estudo propõe realizar uma revisão de literatura de polimorfismos de genes do eixo somatotrópico associados a funções reprodutivas em novilhas e vacas (*Bos taurus taurus* e *Bos taurus indicus*), indicadas pelos parâmetros: número de serviços por gestação (Nº serviços/gestação), idade ao primeiro parto (IPP), intervalo de parto (IP) e período de serviço - determinado pelo intervalo parto-concepção (IPC) ou número de dias em aberto, dependendo da referência.

Melhoramento genético de bovinos

Historicamente, os programas de melhoramento

genético clássico utilizam as informações fenotípicas na forma de Diferença Esperada na Progenie (DEP), que é a metade do valor genético predito, e representa o desvio esperado da média dos filhos de um dado indivíduo para uma determinada característica em relação à base genética da população avaliada. Quanto mais precisa for a DEP, maior será o progresso genético obtido ao se utilizar essas informações na seleção. Em outras palavras, quanto mais próximo for o valor predito em relação ao real (verdadeiro) mérito genético, maior o ganho alcançado. Além disso, quanto mais precoce for a obtenção das DEPs com elevada acurácia, mais rápido se dará o avanço genético de um rebanho/população por unidade de tempo, como resultado do uso mais intenso de animais jovens na reprodução⁽⁸⁾. Obter elevada acurácia utilizando essa metodologia tradicional de informação para seleção genética demanda tempo visto que os animais necessitam apresentar descendentes para as avaliações, principalmente no tocante às características reprodutivas.

A partir dos anos 2000, com a rápida evolução e popularização das tecnologias da genética molecular, as quais permitem acessar e manipular o genoma, diversas abordagens para o uso desse conhecimento começaram a surgir no cenário do melhoramento genético, inclusive em gado de corte, com o objetivo de aumentar a acurácia das avaliações genéticas e possibilitar o uso de animais jovens mais rapidamente. Resultados em programas de melhoramento de gado de leite e de corte conduzidos na América do Norte e Europa mostraram que, se os dados genômicos forem utilizados de modo conjunto com os fenotípicos e genealógicos, os benefícios podem ser significativos. Portanto, a genômica trouxe um vasto grupo de conceitos novos para o cotidiano do melhorista/selecionador como os marcadores de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs)⁽⁸⁾.

Além disso, a maior dúvida e, provavelmente, a mais desafiadora, é como o conhecimento do genoma pode ser aplicado de forma viável e eficaz no processo de melhoramento genético de gado de corte e de leite⁽⁸⁾. Atualmente, o sumário Programa de Melhoramento Genético de Zebuínos, conduzido pela Associação Brasileira dos Criadores de Zebu (ABCZ), por exemplo, disponibiliza informações genômicas para seleção de todas as características apresentadas no sumário e, para tal, utiliza informações de vários SNPs para cada característica utilizando modelos matriciais e matemáticos complexos⁽⁹⁾.

Portanto, a maior limitação hoje não se refere mais a conhecer a sequência dos genes⁽¹⁰⁾ ou apresentar os dados de forma prática sobre animais domésticos⁽¹¹⁾, mas sim, a identificar quais são os principais genes responsáveis e que trazem maior impacto no controle das características de interesse zootécnico, como os genes que conferem resistência a doenças (endo e

ectoparasitas), ao calor, à melhor conversão alimentar e à maior eficiência reprodutiva⁽¹⁰⁾. Com a identificação e associação desses genes ou de SNPs, a seleção pode se tornar mais eficaz e atingir respostas maiores sob o ponto de vista prático em fazendas. Dessa forma, verifica-se que a utilização da seleção genômica apresenta como principal vantagem o aumento da acurácia na avaliação genética de animais⁽¹²⁾ para características cuja expressão fenotípica é muito influenciada por fontes de variação não controladas, como as características reprodutivas, e de indivíduos não fenotipados e/ou que não apresentam (ou apresentam poucos) descendentes avaliados, como a IPP⁽⁹⁾.

Marcadores de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP)

Avanços recentes em sequenciamento de DNA de alto rendimento, *softwares* e a aplicação de conhecimentos de bioinformática, facilitaram a identificação de marcadores de SNPs a partir de segmentos amplificados de DNA genômico⁽¹³⁾, auxiliando na identificação e seleção de alelos favoráveis à diversos campos da produção animal. Sharifyazdi, Mirzaei e Ghanaatian⁽¹⁴⁾, ao investigarem mutações pontuais (A/G: posição -278) na região 5' do gene responsável pela expressão do receptor do hormônio folículo estimulante (*FSHR*) de gado leiteiro iraniano, encontraram associação entre tal mutação e parâmetros reprodutivos, onde vacas que não possuíam o alelo G (AA) apresentaram fertilidade mais desejável, comprovadas por menores médias de N° serviços/gestação ($1,98 \pm 0,77$ x $2,20 \pm 0,85$) e número de dias em aberto ($118,3 \pm 42$ x $118,7 \pm 49,3$).

Para bovinos de corte, Meyer et al.⁽¹⁵⁾ associaram polimorfismos presentes no gene da prolactina (*Prl*) bovina e outras características fenotípicas, encontrando seis haplótipos para o gene *Prl* bovino, com destaque para o haplótipo CAG, onde animais que o apresentaram possuíam maiores taxas de nascimento (96% x 91; 90; 81; 86 e 81%) e dentre outros fatores, em decorrência de apresentarem maiores taxas de prenhez (43,4% x 42,7; 42,8; 42,8; 40,8 e 37,7 – $p < 0,05$).

Em outra vertente, foram identificados dois polimorfismos no gene *PPP3CA* (proteína fosfatase 3 - subunidade catalítica, alfa isoenzima) e 13 no gene *FABPA* (proteína de ligação a ácidos graxos 4), onde dois SNPs localizados no gene *FABP4* (rs109014985 e rs134173517), exercem efeito significativo quanto a probabilidade de prenhez precoce aos 16 meses (P16) em novilhas da raça Nelore ($P < 0,05$)⁽¹⁶⁾, demonstrando a contribuição desse gene, e consequentemente, do metabolismo de lipídeos para a reprodução. Tais aspectos descritos acima demonstram a crescente utilização da associação dos SNPs com as características

de interesse zootécnico, sobretudo as reprodutivas.

Relações entre o eixo somatotrópico e SNPs nos genes *GHR*, *IGF-I* e *STAT5A* sobre a fisiologia reprodutiva

A regulação do crescimento é norteadada pelo eixo hormônio do crescimento–fator de crescimento semelhante à insulina do tipo I (*GH-IGF-I*), também denominado eixo somatotrópico (Figura 1).

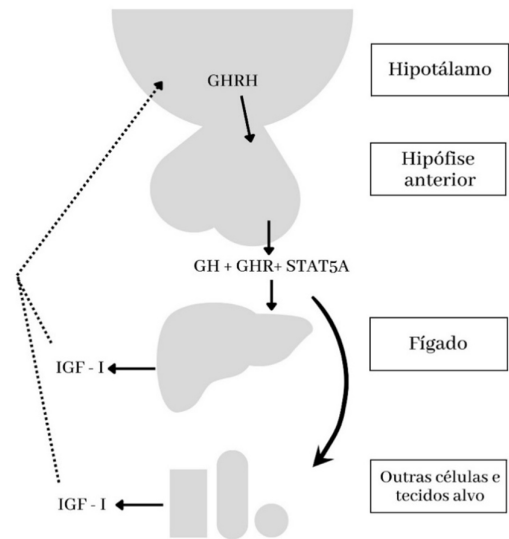


Figura 1. Modelo anatomofisiológico do eixo somatotrópico.

O início da cadeia ocorre no hipotálamo, com a produção e secreção de hormônio liberador de hormônio do crescimento (*GHRH*), o qual age na hipófise anterior estimulando os somatotropos à produção de *GH*, ou somatotropina. Essa estimula órgãos e tecidos alvo, principalmente o fígado, à produção e liberação de *IGF-I*, ou somatomedina, o que medeia a retroatividade do sistema *GH-IGF-I*⁽¹⁷⁾. Além disso, o GH promove a expressão gênica de *IGF-I*, por meio da ativação da Janus quinase intracelular e das famílias de transdutor de sinal e ativador de transcrição (*STAT*), como o *STAT5A*⁽¹⁸⁾. Essa via é essencial para o crescimento celular, diferenciação e desenvolvimento em vários tecidos, especialmente na modulação e amplificação de ações das gonadotrofinas, hormônio folículo estimulante (*FSH*) e hormônio luteinizante (*LH*), durante o crescimento folicular no ovário⁽¹⁹⁾.

Em bovinos, a expressão de genes do receptor de *GH* e *IGF-I* ocorre em vários tecidos, cuja regulação diferencial ocorre no fígado e em tecidos do sistema reprodutor⁽²⁰⁾. No período pós-parto de vacas leiteiras de alta produção, o balanço energético negativo (BEN) está associado à perda da condição corporal, atraso no retorno das atividades ovarianas luteais cíclicas,

resultando em falha de ovulação, e redução da taxa de concepção após a primeira inseminação⁽²¹⁾. A ligação entre o BEN e as falhas reprodutivas desse período, tem sido justificada pelo desacoplamento entre as secreções de *GH* e *IGF-I* pelo fígado, devido a redução na liberação de insulina⁽¹⁹⁾.

Os genes que codificam o *GH* e o *IGF-I* são os que compõem o eixo somatotrópico, assim como os receptores e diversas proteínas sinalizadoras presentes nas células, como o transdutor de sinal e ativador 5A (*STAT5A*), por este motivo o eixo somatotrópico se destaca como principal regulador tanto da fisiologia reprodutiva quanto do metabolismo dos mamíferos⁽¹⁷⁾. Nesses genes, o polimorfismo tem relação direta e indireta com o fenótipo, principalmente em relação à composição e síntese do leite⁽²²⁾, propriedades da produção de carne e de carcaça⁽²³⁾ e atividades reprodutivas⁽²⁴⁾.

Quanto a performance reprodutiva de vacas leiteiras, da raça holandesa, associada aos polimorfismos presentes em genes do eixo somatotrópico, Hax et al.⁽²⁵⁾ não encontraram associação entre os polimorfismos descritos AluI (Gene *GHR*) e SnaBI (Gene *IGF-I*) e o desempenho reprodutivo, porém observaram que o SNP BstEII (+) (Gene *STAT5A*) associa-se ao menor intervalo parto-primeiro cio, podendo ser utilizado como marcador molecular, com o objetivo de potencializar o desempenho reprodutivo de rebanhos holandeses e, futuramente, ampliar o estudo para diferentes categorias, como novilhas e vacas de corte, e diferente subespécie.

Relação entre SNPs nos genes GHR, IGF-I e STAT5A e indicadores de eficiência reprodutiva

A pesquisa bibliográfica teve como principal sítio de busca o *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), utilizando a plataforma PubMed, incluindo os nomes dos genes e os parâmetros reprodutivos, em inglês, como palavras-chave, e estabelecendo um período de busca de até dez anos, ou seja, de 2011 a 2021. Os dados selecionados dos artigos foram: raça; novilha ou vaca; genótipo; alelo polimórfico; frequência genotípica; frequência alélica; localização do polimorfismo; N° serviços/gestação; IPP; IP; IPC. Após a seleção, os dados foram organizados em uma planilha do programa Microsoft Excel para posterior análise comparativa dos efeitos dos marcadores de *GHR*, *IGF-I* e *STAT5A* nas características de reprodução.

Nos anos de 2011, 2012, 2014, 2018, 2019 e 2020 foram publicados um artigo/ano, já nos anos de 2013 e 2017 ocorreram publicações de dois artigos, nos anos de 2015, 2016 e no ano de 2021 não houve nenhuma publicação sobre o assunto, sendo a publicação mais recente no ano de 2020 (Figura 2). O elevado custo da tecnologia e métodos utilizados para obtenção de dados

pode limitar a realização deste tipo de pesquisa, implicando na disponibilidade de informações na literatura.

As pesquisas encontradas durante esses 10 anos mostraram e correlacionaram os SNPs as características reprodutivas em novilhas e vacas, totalizando 27 SNPs, sendo 18 em *GHR*, cinco em *IGF-I* e quatro em *STAT5A*, observados nas Tabelas 1, 2 e 3, onde além da informação da localização dos SNPs, também se encontram os índices e/ou características avaliadas como o N° serviços/gestação, o IP, IPC e IPP. Todos os trabalhos foram realizados com espécie taurina e voltados para novilhas e vacas no período da lactação, sendo que dos trabalhos analisados para o gene *GHR* todos os SNPs foram testados em vacas, já para o gene *IGF-I* quatro SNPs foram testados em vacas e um em novilhas, e para o gene *STAT5A*, três SNPs foram testados em vacas e um em novilhas.

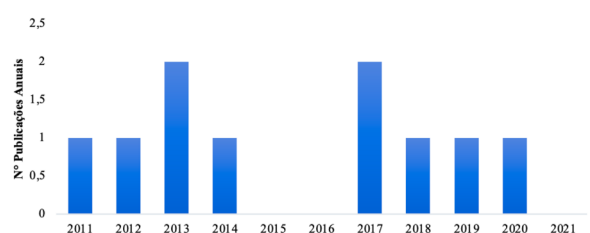


Figura 2. Evolução dos últimos 10 anos (2011-2021) das publicações científicas atualizadas, buscando associação dos polimorfismos presentes nos genes *GHR*, *IGF-I* e *STAT5A* ao desempenho reprodutivo de vacas e novilhas utilizando a plataforma PubMed.

O *GH* promove meios fisiológicos em bovinos, os quais são envolvidos na produção de leite e no crescimento pós-natal⁽³⁴⁾. Diversos estudos têm mostrado que o gene *IGF-I* desempenha papel importante na lactação, sendo um importante indicador do balanço energético no início da lactação, e da função ovariana⁽³⁵⁾. Diante disso, Pryce et al.⁽³⁶⁾ sugeriram que, se considerar esse gene para seleção genômica, as concentrações elevadas do hormônio *IGF-I* irão promover melhora nos índices reprodutivos, melhorando o desempenho dos animais nos programas de melhoramento genético de bovinos. Aggrey et al. (1999)⁽³⁷⁾ identificaram como polimorfismo o *GHR/AluI* (troca de A para T, localizado na posição – 1182). Além disso, foi avaliado também os efeitos do SNP *GHR/AluI* na função reprodutiva de 94 vacas da raça holandesa, estudando dois indicadores reprodutivos, sendo eles o N° serviços/gestação e o IPC⁽²³⁾. Schneider et al.⁽²⁴⁾, observaram redução linear no IPC e uma redução no número de IA/ concepção.

Tabela 1. SNPs de *GHR* associados ao aumento, diminuição ou manutenção de características reprodutivas como intervalo de parto (IP), intervalo parto-concepção (IPC), idade ao primeiro parto (IPP) e número de serviços por gestação (Nº serviços/gestação)

SNP	Região Polimórfica	Subespécie	Novilha/Vaca	Característica avaliada	Efeito da associação do SNP com a característica avaliada	Referência
GHR/AluI	Região regulatória	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	Nº serviços/ gestação; IP; IPC	Manteve	Hax et al. ⁽²⁵⁾
GHR/AluI	Região regulatória	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	Nº serviços/gestação	Diminuiu	Schneider et al. ⁽²⁴⁾
GHR_rs41 639262	Inespecífico	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IPC	Diminuiu	Leyva-Corona et al. ⁽²⁶⁾
GHR1.1	Região não codificadora 5'	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
GHR2.6	Região não codificadora 5'	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
GHR4.1	Região não codificadora 5'	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
GHR4.2	Região não codificadora 5'	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
GHR6.1	Região não codificadora 5'	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
GHR9.1	Região não codificadora 5'	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
AF126288: g.149	Promotor do Éxon 1 ^a	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
GHR19.1	Íntron 2-3	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
F279Y	Éxon 8	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
N528T	Éxon 10	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
A536T	Éxon 10	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
H545	Éxon 10	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
S555G	Éxon 10	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Waters et al. ⁽²⁷⁾
g.914T>A	Éxon 8	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Fedota et al. ⁽²⁸⁾
g.257A>G	Promotor do Éxon 10	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IP	Diminuiu	Fedota et al. ⁽²⁸⁾

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs); Intervalo de parto (IP); Intervalo parto-concepção (IPC); Idade ao primeiro parto (IPP).

Tabela 2. SNPs de *IGF-I* associados ao aumento, diminuição ou manutenção de características reprodutivas como intervalo de parto (IP), intervalo parto-concepção (IPC), idade ao primeiro parto (IPP) e número de serviços por gestação (Nº serviços/gestação)

SNP	Região Polimórfica	Subespécie	Novilha/Vaca	Característica avaliada	Efeito da associação do SNP com a característica avaliada	Referência
IGF-I/SnaBI	Éxon 1	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	Nº serviços/ gestação; IP; IPC	Manteve	Hax et al. ⁽²⁵⁾
IGF-I/SnaBI	Região promotora	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	Nº serviços/ gestação; IPC	Diminuiu	Silveira et al. ⁽²⁹⁾
Transição T→C	Éxon 4-5	<i>Bos taurus taurus</i>	Novilha	Nº serviços/ gestação; IPP; IP	Manteve	Abdolmohammadi et al. ⁽³⁰⁾
IGF-I_rs109763947	Inespecífico	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	Nº serviços/gestação	Diminuiu	Leyva-Corona et al. ⁽²⁶⁾
IGF-I/SnaBI	Região Promotora	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	IPC	Manteve	Nicolini et al. ⁽³¹⁾

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs); Intervalo de parto (IP); Intervalo parto-concepção (IPC); Idade ao primeiro parto (IPP).

Tabela 3. SNPs de *STAT5A* associados ao aumento, diminuição ou manutenção de características reprodutivas como intervalo de parto (IP), intervalo parto-concepção (IPC), idade ao primeiro parto (IPP) e número de serviços por gestação (Nº serviços/gestação)

SNP	Região Polimórfica	Subespécie	Novilha / Vaca	Característica avaliada	Efeito da associação do SNP com a característica avaliada	Referência
STAT5A/BstEII	Éxon 8	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	Nº serviços/ gestação; IP; IPC	Manteve	Hax et al. ⁽²⁵⁾
STAT5A/BstEII	Éxon 8	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	Nº serviços/ gestação; IPC	Diminuiu	Silveira et al. ⁽²⁹⁾
SNP12195	Éxon 8	<i>Bos taurus taurus</i>	Novilha	Nº serviços/ gestação; IPP; IPC	Manteve	Oikonomou et al. ⁽³²⁾
SNP12195	Éxon 8	<i>Bos taurus taurus</i>	Vaca	Nº serviços/ gestação; IPC	Manteve	Michel-Regalado et al. ⁽³³⁾

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs); Intervalo parto-concepção (IPC); Idade ao primeiro parto (IPP).

Leyva-Corona et al.⁽²⁶⁾ estudaram o efeito entre SNPs do gene *GHR* (rs41639262) e o marcador do gene *IGF-I* (rs109763947) em características indicadoras de eficiência reprodutiva, utilizando 659 vacas holandesas criadas em clima quente-úmido (artificial), o indicador reprodutivo avaliado por esse estudo foi o IPC, sendo classificado como um marcador molecular sugerido para um programa de seleção para melhorar a fertilidade e produção do gado leiteiro, já que reduziram o IPC de forma significativa. Abdolmohammadi et al.⁽³⁰⁾, buscaram avaliar a influência do alelo C (Transição T/C), em regiões médias e terminais do gene *IGF-I*, na performance reprodutiva de fêmeas holandesas iranianas. Todos os índices avaliados apresentaram bom desempenho zootécnico relacionados ao SNP, no entanto sem diferença significativa ($p > 0,05$). Sendo, assim, classificado como uma variante não funcional. Os valores de IP não sofreram alteração com a presença do polimorfismo.

Diante dos dados coletados, a pesquisa bibliográfica mostrou a relação numérica entre o efeito dos SNPs nos indicadores de eficiência reprodutiva IPC, IPP, IP, N° serviços/gestação de vacas e novilhas. Os quais podem ser observados para comparação nas Tabelas 4, 5 e 6.

O IPC está interligado com diversos fatores, como o período voluntário de espera (definido por cada propriedade), taxa de detecção de cio e concepção, técnicas de inseminação artificial (IA), estação de nascimento, raça, tamanho do rebanho, produção do rebanho, e também o número de lactações das vacas⁽³⁸⁾. Conforme apresentado na Tabela 4, esse período vem sendo bem utilizado e tem obtido bastante sucesso em manejo reprodutivo, pois sabe-se que vacas com maior IPC também tem maiores problemas de saúde, maiores chances de serem descartadas, maiores riscos de ganharem muito peso até finalizar a lactação (produção de leite dessas vacas cai num ritmo maior do que a ingestão de matéria seca), fazendo com que acabem sendo superalimentadas, aumentando assim o custo na produção⁽³⁸⁾.

Por outro lado, Shirasuna et al.⁽³⁹⁾ e Hax et al.⁽²⁵⁾ encontraram menores IPC em vacas com alelo G para o polimorfismo no gene *STAT5A*. O efeito desse alelo pode ser devido ao papel do gene na via de sinalização do *GH*, uma vez que as proteínas *STAT* são ativadas para regular a transcrição gênica, aumentando o nível do *IGF-I*. Esse hormônio aumenta a produção de estradiol no folículo, desencadeando a ovulação precoce⁽⁴⁰⁾. Homer et al.⁽⁴¹⁾ descobriram que vacas com alelo G para o gene *STAT5A* apresentam maior expressão de estro, o que pode ser devido ao maior aumento da produção de estradiol no folículo.

Tabela 4. Relação entre os SNPs e o aumento, diminuição ou manutenção do indicador de eficiência reprodutiva intervalo parto-concepção (IPC), para vacas e novilhas

Autor / Ano	SNPs	IPC / dias		Efeito da associação do SNP com a característica avaliada
		IA	TE	
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	111	-	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	105	-	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	112	-	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	132	232	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	118	231	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	133	235	Manteve
Leyva-Corona et al. ⁽²⁶⁾	GHR_rs41639262	133	-	Diminuiu
Leyva-Corona et al. ⁽²⁶⁾	GHR_rs41639262	133	-	Diminuiu
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	109	-	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	109	-	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	112	-	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	131	235	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	151	221	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	130	239	Manteve
Silveira et al. ³	IGF-I/SnaBI	78	-	Diminuiu
Silveira et al. ³	IGF-I/SnaBI	97	-	Diminuiu
Silveira et al. ⁽²⁹⁾	IGF-I/SnaBI	109	-	Diminuiu
Nicolini et al. ⁽³¹⁾	IGF-I/SnaBI	91	-	Manteve
Nicolini et al. ⁽³¹⁾	IGF-I/SnaBI	92	-	Manteve
Nicolini et al. ⁽³¹⁾	IGF-I/SnaBI	87	-	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	113	-	Diminuiu
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	111	-	Diminuiu
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	108	-	Diminuiu
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	138	239	Diminuiu
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	141	238	Diminuiu
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	122	228	Diminuiu
Silveira et al. ⁽²⁹⁾	STAT5A/BstEII	94	-	Diminuiu
Silveira et al. ⁽²⁹⁾	STAT5A/BstEII	102	-	Diminuiu
Silveira et al. ⁽²⁹⁾	STAT5A/BstEII	101	-	Diminuiu
Michel-Regalado et al. ⁽³³⁾	SNP12195	67	-	Manteve
Michel-Regalado et al. ⁽³³⁾	SNP12195	69	-	Manteve
Michel-Regalado et al. ⁽³³⁾	SNP12195	74	-	Manteve

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs); Inseminação artificial (IA); Transferência embrionária (TE); Ausência de dados (-).

A IPP é considerada um método de seleção, pois está diretamente relacionada com a idade à puberdade, ou seja, quanto mais cedo ocorrer melhor será, pois a fêmea se tornará produtiva mais precocemente, fazendo com que a mesma possa melhorar no número de gestações durante a sua vida produtiva, e para produção de leite, refletirá em maior produção leiteira e número de bezerras nascidas, que além de servirem para reposição também podem ser vendidas aumentando o fluxo de caixa da propriedade⁽⁴²⁾.

A transição T/C localizada na região promotora do gene *IGF-I* pode sugerir a concentração sérica de *IGF-I* em vacas holandesas do Irã. Até então, a variante relatada nessa população de gado leiteiro do Irã não é funcional, é provável que a baixa associação do SNP, dada pelo valor significância, com essas características seja porque ocorre um desequilíbrio de ligação com outras variantes no *IGF-I* ou loci de traços quantitativos (QTL) que são relatados nessa localidade⁽³⁰⁾ (Tabela 5).

Tabela 5. Relação entre os SNPs e o indicador de eficiência reprodutiva idade ao primeiro parto (IPP) para vacas e novilhas

Autor / Ano	SNPs	IPP / dias
Abdolmohammadi; Zamani ⁽³⁰⁾	Transição T/C	895,4
Abdolmohammadi; Zamani ⁽³⁰⁾	Transição T/C	889,3
Abdolmohammadi; Zamani ⁽³⁰⁾	Transição T/C	895,4
Abdolmohammadi; Zamani ⁽³⁰⁾	Transição T/C	889,3
Oikonomou et al. ⁽³²⁾	SNP12195	820
Oikonomou et al. ⁽³²⁾	SNP12195	-
Oikonomou et al. ⁽³²⁾	SNP12195	820

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs); Idade ao primeiro parto (IPP); Ausência de dados (-).

Waters et al.⁽²⁷⁾, genotiparam 13 SNPs correlacionando-os com a produção de leite, produção de gordura, produção de proteína/porcentagem de gordura, porcentagem de proteína, pontuação de células somáticas, sobrevivência, característica de crescimento e intervalo de parto (Tabela 6).

O IP pode ser definido como o período entre dois partos seguidos, mensura tanto a eficiência reprodutiva individual quanto do próprio rebanho, e para obter o máximo da produção de leite/dia de vida da vaca, deve-se manter as parições em intervalos contínuos de 12 a 14 meses. Por outro lado, IPs mais longos podem causar comprometimento, já que a próxima parição será atrasada, atrasando assim a próxima progênie e a próxima lactação, diminuindo a produção, por isso a importância de manter o foco nos indicadores zootécnicos⁽⁴²⁾. Fedota et al.⁽²⁸⁾ analisaram as características reprodutivas em vacas da raça *A. angus* e mostraram que o IP nas vacas que carregaram o genótipo CC do marcador g.2141C> G no gene *GHR* foi, em média, 2 meses mais curto do que o intervalo em vacas que carregavam outros genótipos, já o número de alelos C mostrou uma alta correlação com a diminuição do IP ($r = 0,94$, $p < 0,05$) (Tabela 6).

O N° serviços/gestação é descrito por Bergamaschi et al.⁽⁴²⁾ como o número de acasalamentos ou IA dividido pelo total de vacas que ficaram prenhas. Assim, sendo descrito na Tabela 7 pela quantidade de vezes que foi necessário realizar a IA para que as novilhas ou vacas

concebessem. Analisando a relação dos SNPs *GHR* AluI, *IGF-I*/SnaBI e *STAT5A*/BstEII, Hax et al. (2017)⁽²⁵⁾ não obtiveram diferença significativa em seu trabalho (Tabela 7), tendo uma média de 2,43 N° serviços/gestação, e sugere que o uso desses marcadores seja melhor estudado dependendo do sistema produtivo e reprodutivo adotado na propriedade. Schneider et al.⁽²⁴⁾, por sua vez, detectaram menor N° serviços/gestação para vacas portadoras de pelo menos um alelo *GHR* AluI, e que a presença do *GHR* AluI está associada com concentrações aumentadas de *IGF-I* no plasma sanguíneo pós-parto.

Tabela 6. Relação entre os SNPs e o aumento, diminuição ou manutenção do indicador de eficiência reprodutiva intervalo de parto (IP) para vacas e novilhas

Autor / Ano	SNPs	IP / dias	Efeito da associação do SNP com a característica avaliada
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	0,65	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	0,69	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	0,64	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR1.1	0,4	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR1.1	0,4	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR2.6	0,24	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR2.6	0,24	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR4.1	0,19	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR4.1	0,19	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR4.2	0,31	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR4.2	0,31	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR6.1	0,16	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR6.1	0,16	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR9.1	0,42	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR9.1	0,42	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	AF126288:g.149	0,13	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	AF126288:g.149	0,13	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR19.1	0,03	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	GHR19.1	0,03	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	F279Y	0,89	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	F279Y	0,89	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	N528T	0,46	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	N528T	0,46	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	A536T	1,06	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	A536T	1,06	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	H545	0,78	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	H545	0,78	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	S555G	0,54	Manteve
Waters et al. ⁽²⁷⁾	S555G	0,54	Manteve
Fedota et al. ⁽²⁸⁾	g.914T>A	14,3	Diminuiu
Fedota et al. ⁽²⁸⁾	g.914T>A	14,5	Diminuiu
Fedota et al. ⁽²⁸⁾	g.914T>A	13,6	Diminuiu
Fedota et al. ⁽²⁸⁾	g.257A>G	14,1	Diminuiu
Fedota et al. ⁽²⁸⁾	g.257A>G	12,7	Diminuiu
Fedota et al. ⁽²⁸⁾	g.257A>G	14,7	Diminuiu
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	66,9	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	65,7	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	64,8	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	64	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	71	Manteve
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	64	Manteve

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs); Idade ao primeiro parto (IPP).

Tabela 7. Relação entre os SNPs e o aumento, diminuição ou manutenção do indicador de eficiência reprodutiva número de serviços por gestação (Nº Serviços/gestação) para vacas e novilhas

Autor / Ano	SNPs	Nº Serviços-gestação	Associação
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	2,14	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	2	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	2,25	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	2,51	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	GHR/AluI	2,3	Aumentou
Schneider et al. ⁽²⁴⁾	GHR/AluI	2,75	Aumentou
Schneider et al. ⁽²⁴⁾	GHR/AluI	3,4	Aumentou
Schneider et al. ⁽²⁴⁾	GHR/AluI	2,3	Aumentou
Schneider et al. ⁽²⁴⁾	GHR/AluI	2,4	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	2,22	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	2,25	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	2,13	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	3,3	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	3,3	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	IGF-I/SnaBI	2,5	Aumentou
Silveira et al. ⁽²⁹⁾	IGF-I/SnaBI	1,4	Diminuiu
Silveira et al. ⁽²⁹⁾	IGF-I/SnaBI	2,7	Aumentou
Silveira et al. ⁽²⁹⁾	IGF-I/SnaBI	2,8	Aumentou
Abdolmohammadi; Zamani ⁽³⁰⁾	Transição T/C	1,49	Diminuiu
Abdolmohammadi; Zamani ⁽³⁰⁾	Transição T/C	1,35	Diminuiu
Abdolmohammadi; Zamani ⁽³⁰⁾	Transição T/C	3,11	Aumentou
Abdolmohammadi; Zamani ⁽³⁰⁾	Transição T/C	2,82	Aumentou
Leyva-Corona et al. ⁽²⁶⁾	IGF-I rs109763947	1,9	Aumentou
Leyva-Corona et al. ⁽²⁶⁾	IGF-I rs109763947	0	-
Leyva-Corona et al. ⁽²⁶⁾	IGF-I rs109763947	1,9	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	2,16	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	2,24	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	2,18	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	2,7	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	2,8	Aumentou
Hax et al. ⁽²⁵⁾	STAT5A/BstEII	2,4	Aumentou
Silveira et al. ⁽²⁹⁾	STAT5A/BstEII	2,6	Aumentou
Silveira et al. ⁽²⁹⁾	STAT5A/BstEII	2,6	Aumentou
Silveira et al. ⁽²⁹⁾	STAT5A/BstEII	2,5	Aumentou
Oikonomou et al. ⁽³²⁾	SNP12195	0	-
Oikonomou et al. ⁽³²⁾	SNP12195	0	-
Oikonomou et al. ⁽³²⁾	SNP12195	0	-
Michel-Regalado et al. ⁽³³⁾	SNP12195	3,1	Aumentou
Michel-Regalado et al. ⁽³³⁾	SNP12195	2,8	Aumentou
Michel-Regalado et al. ⁽³³⁾	SNP12195	3,3	Aumentou

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs); Ausência de dados (-).

Sabe-se que as características reprodutivas dos rebanhos estão diretamente ligadas à lucratividade do sistema, cabendo intensas investigações que elevem a produtividade. Kawashima et al.⁽⁴³⁾ observaram que

durante o período pós-parto, vacas que normalmente ovulam mais cedo, apresentam maiores concentrações de *IGF-I* e menores quantidades de *GH* do que vacas que ovularam mais tardiamente, apontando a relação entre o genótipo *GHR* e sua expressão gênica, e a concentração de *IGF-I*. Por esse motivo, a relação entre SNPs presentes em genes que codificam o eixo somatotrópico e o desempenho reprodutivo de bovinos devem ser estudados⁽²⁴⁾, principalmente quanto a fêmeas que estão na primeira estação de monta, denominadas novilhas, visto que estas informações são ainda mais incipientes na literatura.

Diante do conhecimento entre associações com as variantes polimórficas dos genes envolvidos na reprodução e das características fenotípicas, é possível o uso de métodos e técnicas de seleção com uso de marcadores moleculares, para melhor aproveitamento da produtividade e eficiência animal⁽⁴⁴⁾. A frequência dos alelos e genótipos estudados nos trabalhos citados e usados como base nesta revisão^(32,27,31,23,30,28,24,26,29,33) estão disponíveis para consulta no material suplementar.

Considerações finais

Além da adoção de cruzamentos baseados em fenótipos, que buscam o ganho genético e o aumento da produtividade, também devem ser utilizadas técnicas de genética molecular, que por sua vez, possibilitem selecionar precocemente esses animais, com base em seus genótipos alcançando os mesmos objetivos, e provavelmente, com eficiência superior. O uso de SNPs localizados em genes do eixo somatotrópico constituem em importante ferramenta na seleção de bovinos, pois propicia o ganho de tempo, a economia de recursos financeiros e a redução de gastos pelo fato de possibilitar a identificação do potencial genético dos indivíduos ainda no início da vida. Logo, essa informação potencializa o processo de seleção dos animais, resultando em sistemas mais lucrativos e sustentáveis.

Material suplementar

Dados complementares a este artigo podem ser encontrados online em <https://revistas.ufg.br/vet/article/view/72386/38475>

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Contribuições do autor

Conceituação: G. S. Cruz; *Análise formal:* R. M. S. Correa, L. L. Emerick, E. F. Castilho e M. D. N. Rodrigues; *Investigação:* G. S. Cruz, L. L. Emerick, D. B. Macedo e E. F. Castilho; *Metodologia:* G. S. Cruz e D. B. Macedo; *Gerenciamento do projeto:* M. D. N. Rodrigues; *Supervisão:* M. D. N. Rodrigues; *Redação:* G. S. Cruz, R. M. S. Correa e D. B. Macedo.

Referências

- Buzanskas ME, Pires PS, Chud TCS, Bernardes PA, Rola LD, Savegnago RP, Lôbo RB, Munari DP. Parameter estimates for reproductive and carcass traits in Nelore beef cattle. *Theriogenology*. 2017;92:204-209. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237337/>
- Lacerda VV, Campos GS, Roso VM, Souza FRP, Brauner CC, Boligon AA. Effect of mature size and body condition of Nelore females on the reproductive performance. *Theriogenology*. 2018;118:27-33. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.05.036>
- Grossi DA, Venturini GC, Paz CC, et al. Genetic associations between age at first calving and heifer body weight and scrotal circumference in Nelore cattle. *J Anim Breed Genet*. 2009;126(5):387-393. Doi: <http://doi.org/10.1111/j.1439-0388.2008.00791.x>
- Falconer DS. Introduction to quantitative genetics, 3th ed. Longman Scientific & Technical; 1989. 448p. English. Disponível em: <https://vulms.vu.edu.pk/Courses/GEN733/Downloads/Introduction%20to%20Quantitative%20Genetic-DS%20Falconer.pdf>
- Polido PB, Ferreira GF, Alberton O, De Souza SGH. Marcadores moleculares aplicados no melhoramento genético de bovinos. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR*. 2012;15(2):161-169. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/veterinaria/article/view/4221>
- Silva AA. Valor genético estimado e QTL afetando porcentagem de sólidos totais na raça bovina gir. *Revista de Medicina Veterinária*. 2010;20:27-37. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-93542010000200003
- Montaldo Hugo H., Meza-Herrera Cesar A.. Use of molecular markers and major genes in the genetic improvement of livestock. *Electron. J. Biotechnol.* [Internet]. 1998 Ago [citado 2022 Mar 12]; 1(2): 15-16. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-34581998000200004>.
- Menezes IPP, Gaiotto F, Suassuna N, Hoffmann L, Barroso P. Susceptibility of *Gossypium mustelinum* Populations to the Main Cotton Diseases in Brazil. *Journal of Agricultural Science*. 2014;6(3):39-47. Disponível em: <https://ccsenet.org/journal/index.php/jas/article/view/32693>
- Eler JP, Bignardi AB, Ferraz JB, Santana MLJ. Genetic relationships among traits related to reproduction and growth of Nelore females. *Theriogenology*. 2014;82(5):708-714. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25023297/>
- Paiva JT, Resende MDV, Resende RT, Oliveira HR, Silva HT, et al. Herdabilidade de características de crescimento em bovinos da raça Nelore utilizando métodos da Máxima Verossimilhança Restrita e Inferência Bayesiana. *Archivos de Zootecnia*. 2019;68(263):440-446. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/335562867_Herdabilidade_de_caracteristicas_de_crescimento_em_bovinos_da_raca_Nelore_utilizando_metodos_da_Maxima_Verossimilhanca_Restrita_e_Inferencia_Bayesiana
- ABCZ, Associação brasileira de criadores de zebu. Avaliação Genética. Versão 3.2.8.18. PMGZ Corte: Programa de Melhoramento Genético Zebuino, 2022-1. <https://www.abczstat.com.br/comunicacoes/sumario/default.aspx?acesso=publico>.
- Meuwissen TH, Hayes BJ, Goddard ME. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*. 2001;157(4):1819-1829. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11290733/>
- Zhang T, Guo L, Shi M, et al. Selection and effectiveness of informative SNPs for paternity in Chinese Simmental cattle based on a high-density SNP array. *Gene*. 2018;673:211-216. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29933017/>
- Sharifiyazdi H, Mirzaei A, Ghanaatian Z. Characterization of polymorphism in the FSH receptor gene and its impact on some reproductive indices in dairy cows. *Animal Reproduction Science*. 2018;188:45-50. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378432017305304>
- Meyer L, Powell J, Kutz B, Looper M, Brown JAH, Rosenkrans JC. Associations of single nucleotide polymorphisms in the bovine prolactin gene with phenotypic traits in beef cattle. *Agri Gene*. 2017;5:7-11. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352215117300090?via%3Dihub>
- Barbero, MMD, Santos DJA, Takada L, De Camargo GMF, Freitas AC, Diaz, ISDP, De Souza FRP, Tonhati H, Albuquerque LG, Oliveira HN. Prospecting polymorphisms in the PPP3CA and FABP4 genes and their association with early pregnancy probability in Nelore heifers. *Livestock Science*. 2017;203:76-81. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/174937>
- Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Reviews*. 1995;16(1):3-34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7758431/>
- Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, Witthuhn BA, Silvennoinen O, Ihle JN, Carter-Se C. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *Cell*. 1993;74(2):237-244. Disponível em: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(93\)90415-M](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(93)90415-M)
- Armstrong DG, Webb R. Ovarian follicular dominance: the role of intraovarian growth factors and novel proteins. *Reviews of Reproduction*. 1997;2(3):139-146. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9414477/>
- Rhoads ML, Meyer JP, Lamberson WR, Keisler DH, Lucy MC. Uterine and hepatic gene expression in relation to days postpartum, estrus, and pregnancy in postpartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 2008;91(1):140-150. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(08\)71447-4/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(08)71447-4/fulltext)
- Butler WR. Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. *Livestock Production Science*. 2003;83:211-218. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030162260300112X>
- Song N, Luo J, Huang L, Zang S, He Q, Wu J, Huang J. Mutation of Signal Transducer and Activator of Transcription 5 (STAT5) Binding Sites Decreases Milk Allergen α S1-Casein Content in Goat Mammary Epithelial Cells. *Foods*. 2022;11(3): 346. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35159497/>
- Darwash AO, Lamming GE, Woolliams JA. Estimation of Genetic Variation in the Interval from Calving to Postpartum Ovulation of Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*. 1997;80(6):1227-1234. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9201595/>
- Schneider A, Corrêa MN, Butler WR. Association between growth hormone receptor AluI polymorphism and fertility of Holstein cows. *Theriogenology*. 2013;80(9):1061-1066. Disponível em: <https://pubag.nal.usda.gov/catalog/612321>
- Hax LT, Schneider A, Jacometo CB, Mattei, Silva TC, Farina G, Corrêa MN. Association between polymorphisms in somato-

- tropic axis genes and fertility of Holstein dairy cows. *Theriogenology*. 2017;88:67-72. Disponível em: <https://pubag.nal.usda.gov/catalog/5252267>
26. Leyva-Corona JC, Reyna-Granados JR, Zamorano-Algandar R, Sanchez-Castro MA, Thomas MG, EnnsRM, Speidel SE, Medrano JF, Rincon G, Luna-Nevarez P. Polymorphisms within the prolactin and growth hormone/insulin-like growth factor-1 functional pathways associated with fertility traits in Holstein cows raised in a hot-humid climate. *Tropical Animal Health and Production*. 2018;50, 1913–1920. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11250-018-1645-0#citeas>
27. Waters SM, McCabe MS, Howard DJ, Giblin L, Magee DA, MacHugh DE, Berry DP. Associations between newly discovered polymorphisms in the *Bos taurus* growth hormone receptor gene and performance traits in Holstein-Friesian dairy cattle. *Animal Genetics*. 2011;42(1):39–49. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20528848/>
28. Fedota OM, Lysenko NG, Ruban SYu, Kolisnyk OI, Goraychuk IV. The effects of polymorphisms in growth hormone and growth hormone receptor genes on production and reproduction traits in Aberdeen-Angus cattle (*Bos taurus* L., 1758). *Cytology and Genetics*. 2017;51(5):352-360. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.3103/S0095452717050024>
29. Silva Silveira PA, Butler WR, da Silva TC, Barros CC, Corrêa MN, Schneider A. Association of polymorphisms in the IGF-I, GHR and STAT5A genes with serum IGF-I concentration and reproductive performance of Holstein dairy cows. *Animal reproduction science*. 2019;211:106206. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785637/>
30. Abdolmohammadi A, Zamani P. SNP exploring in the middle and terminal regions of the IGF-1 gene and association with production and reproduction traits in Holstein cattle. *Gene*. 2014;25;540(1):92-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24530703/>
31. Nicolini P, Carriquiry M, Meikle A. A polymorphism in the insulin-like growth factor 1 gene is associated with postpartum resumption of ovarian cyclicity in Holstein-Friesian cows under grazing conditions. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2013;55(1):11. Published 2013 Feb 14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23409757/>
32. Oikonomou G, Michailidis G, Kougioumtzis A, Avdi M, Banos G. Effect of polymorphisms at the STAT5A and FGF2 gene loci on reproduction, milk yield and lameness of Holstein cows. *Research in Veterinary Science*. 2011;91(2):235-239. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310447/>
33. Michel-Regalado NG, Ayala-Valdovinos MÁ, Galindo-García J, Duifhuis-Rivera T, Sánchez-Chiprés DR, Valencia-Posadas M. Effect of COQ9 and STAT5A polymorphisms on reproductive performance in a Holstein cow herd in Mexico. *Animal Reproduction*. 2020;17(3): e20200039. Disponível em: <https://www.animal-reproduction.org/article/doi/10.1590/1984-3143-AR2020-0039>
34. Etherton TD, Bauman DE. Biology of Somatotropin in Growth and Lactation of Domestic Animals. *Physiological Reviews*. 1998;78:745–61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9674693/>
35. Lucy MC, McDougall S, Niswender DP. The use of hormonal treatments to improve the reproductive performance of lactating dairy cows in feedlot or pasture-based management systems. *Animal Reproduction Science*. 2004;82-83:495-512. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15271476/>
36. Pryce JE, Royal MD, Garnsworthy PC, Mao IL. Fertility in the high-producing dairy cow. *Livestock Production Science*. 2004; 86(1-3):125–135. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301622603001453>
37. Aggrey SE, Yao J, Sabour MP, Lin CY, Zadworny D, Hayes JF, Kuhnlein U. Markers within the regulatory region of the growth hormone receptor gene and their association with milk-related traits in Holsteins. *The Journal of heredity*. 1999;90(1):148–151. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9987923/>
38. Pinedo PJ, De Vries A. Effect of days to conception in the previous lactation on the risk of death and live culling around calving. *Journal of dairy science*. 2010;93(3):968-77. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172217/>
39. Shirasuna K, Kawashima C, Murayama C, et al. Relationships between the first ovulation postpartum and polymorphism in genes relating to function of immunity, metabolism and reproduction in high-producing dairy cows. *The Journal of reproduction and development*. 2011;57(1):135-142. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21071888/>
40. Butler ST, Pelton SH, Butler WR. Insulin increases 17 beta-estradiol production by the dominant follicle of the first postpartum follicle wave in dairy cows. *Reproduction*. 2004;127(5):537-545. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15129009/>
41. Homer EM, Derecka K, Webb R, Garnsworthy PC. Mutations in genes involved in oestrous cycle associated expression of oestrus. *Animal Reproduction Science*. 2013;142(3-4):106–112. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24139696/>
42. Bergamaschi MACM, Machado R, Barbosa RT. Eficiência reprodutiva das vacas leiteiras. Circular técnico – EMBRAPA, São Carlos-SP, 2010. Disponível em: <http://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/880245>
43. Kawashima C, Munakata M, Shimizu T, Miyamoto A, Kida K, Matsui M. Relationship between the degree of insulin resistance during late gestation and postpartum performance in dairy cows and factors that affect growth and metabolic status of their calves. *The Journal of Veterinary Medical Science*. Disponível em: 2016;78(5):739-745. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4905825/>
44. Clempson A, Pollott GE, Brickell JS, Wathes DC. Associations Between Bovine IGF2 Polymorphisms with Fertility, Milk Production, and Metabolic Status in UK Dairy Cows. *Animal Biotechnology*. 2012;23(2):101-13. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10495398.2011.650775>